IgG 糖基化与类风湿性关节炎关联研究的系统综述

李灿灿 [1]，孟晓妮 [1]，王皓天 [1]，王友信 [1,2*]

[1]100069，北京市，首都医科大学公共卫生学院，流行病与卫生统计学系

[2] 063210，河北省唐山市，华北理工大学公共卫生学院

*通信作者：王友信，职称：教授；E-mail: wangy@ccmu.edu.cn

基金项目：国家自然科学基金（81872682）

【摘要】**背景**：类风湿性关节炎是一种系统性的自身免疫性疾病，其主要表现为多发性、对称性、侵蚀性关节炎。IgG 糖基化中已被证实能够参与许多免疫过程，且与 RA 的发生、发展存在关联。**目的**：针对 IgG 糖基化与类风湿性关节炎的关联研究进行系统综述，为类风湿性关节炎的预防策略的制定提供决策参考。**方法**：系统检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方医学数据库及维普数据库关于 IgG 糖基化与类风湿性关节炎的关联研究，检索时间截至 2024 年 5 月 1 日；利用推荐等级的评估、制定与评价（GRADE）系统对纳入文献进行证据质量评价。**结果**：共检索得到 469 篇相关研究，最终系统综述纳入 45 篇研究。研究暴露因素均为 IgG 糖基化水平，结局包括临床前期 RA，早期 RA，活动期 RA，缓解期 RA 和妊娠期 RA；GRADE 显示所纳入文献提供的证据大部分为中低质量证据（88.9%）。**结论**：本系统综述发现 IgG 糖基化直接指标及其衍生结构与 RA 存在关联，在识别 RA 和评价 RA 治疗效果时也表现出较好的预测能力；然而，为得到更为准确的结论，未来需要更多高质量、大样本的随机对照实验进行验证。

【关键词】IgG 糖基化；类风湿性关节炎；系统综述；GRADE

Systematic review: Association of immunoglobulin G Glycans and rheumatoid arthritis

Cancan Li[1], Xiaoni Meng[1], Haotian Wang[1], Youxin Wang[1,2*]

[1] Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing, China

[2] School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

*** Corresponding to:**

Youxin Wang, PhD, Professor, Dean

School of Public Health, North China University of Science and Technology

Tel and fax: +0086 315 8805562

E-mail: wangy@ccmu.edu.cn

【Abstract】**Background** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by multiple symmetrical erosive arthritis. IgG glycosylation has been shown to play a role in various immune processes and has been associated with the onset and progression of RA. **Objective** To systematically review the relationship between IgG glycosylation and RA, and offer insights for the development of RA preventive strategies. **Methods** We conducted a systematic review for researches on the association between IgG glycosylation and RA in PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang Database, and Weipu Database as of May 1, 2024. The quality of evidence was assessed using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) framework. **Results** A total of 469 relevant studies were identified, and 45 studies were included in this systematic review. The exposure factors in these studies were IgG glycosylation levels, and the outcomes included preclinical RA, RA transition, early RA, established RA, RA activity levels, RA remission, and RA during pregnancy. The results of GRADE indicated that most of the evidence provided was of low to moderate quality (88.9%). **Conclusion** This systematic review revealed that IgG glycosylation and its derived structures were associated with RA and demonstrated predictive capabilities in identifying RA and evaluating the therapeutic outcomes in RA treatment. However, for more precise conclusions, future research should prioritize high-quality, large-scale randomized controlled trials.

【Key words】IgG glycosylation; Rheumatoid arthritis; Systematic review; GRADE

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种慢性、系统性的自身免疫性疾病，其病因和发病机制尚不明确；该疾病主要表现为多发性、对称性、侵蚀性关节炎或滑膜炎[1]。据报道，RA 在全球发病率约为 0.5%-1%，在中国发病率约为 0.42%，且女性发病率较高，约为男性的 2~3 倍[1,2]。RA 被认为是罕见病，其发病率和患病率在近年来呈现逐年上升趋势[3]。此外，RA 会导致心血管疾病、肺部疾病及恶性肿瘤等疾病，已成为人类过早死亡的主要原因之一，给社会带来了沉重的经济负担[4]。

糖基化是一种酶催化的翻译后修饰形式，其中寡糖被转移到生物大分子（如蛋白质和脂质）上的特定位点，并共同形成糖缀合物（即糖蛋白和糖脂）[5]。免疫球蛋白 G（Immunoglobulin G, IgG）是体液免疫的主要成分之一，约占血清免疫球蛋白的 75%以上，是人血浆中含量最丰富的免疫球蛋白[6,7]。IgG 糖基化中的半乳糖基化、唾液酸化、岩藻糖基化和平分型乙酰葡糖胺糖基化修饰水平变化已被证实能够参与许多免疫过程，其可能在调节类风湿性疾病方面发挥重要作用[8]。1985 年，RA 被发现与 IgG 糖基化的明确改变存在关联[9]。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

（1）研究对象：RA 患者，不对年龄、RA 临床分期、种族、门诊或住院等进行限制；不对健康对照组的条件进行限制。（2）结局指标：RA（临床前期，发病，早期，活动程度和缓解期等）。（3）研究类型：横断面研究，病例对照研究，队列研究，随机对照实验等分析性研究和实验性研究。

1.1.2 排除标准

符合以下任何一个条件，即可予以排除：①重复文献；②动物实验或其它非人群相关研究；③与主题无关的研究；④论著类或综述类；⑤孟德尔随机化研究；⑥未以 IgG 糖基化作为暴露的研究；⑦未以 RA 作为结局或未提供结局相关指标的研究。

1.2 检索策略及检索过程

依据 PRISMA 声明，为确保文献的全面性，本研究对检索平台 PubMed、Web

of Science（WOS）、中国知网、万方医学数据库及维普数据库进行检索，搜索关于 IgG 糖基化与 RA 的关联研究，检索时限均为建库至 2024 年 5 月 1 日。检索采用主题词和自由词相结合的方式，检索策略根据不同数据库进行调整。英文检索主题词包括：1）Immunoglobulin G OR IgG；2）glycosylation OR glycan OR glycosylated OR N glycosylation OR N-glycan；3）rheumatoid arthritis OR rheumatoid OR arthritis。其中，PubMed 数据库检索式为：((Immunoglobulin G[Title/Abstract]) OR (IgG[Title/Abstract])) AND ((N-glycosylation[Title/Abstract]) OR (N-glycan[Title/Abstract]) OR (glycosylation[Title/Abstract]) OR (glycan[Title/Abstract]) OR (glycosylated[Title/Abstract])) AND ((rheumatoid arthritis[Title/Abstract]) OR (rheumatoid[Title/Abstract]) OR (arthritis[Title/Abstract]))；WOS 数据库检索式为：((AB=(Immunoglobulin G) OR AB=(IgG)) AND (AB=(N-glycosylation) OR AB=(N-glycan) OR AB=(glycosylation) OR AB=(glycan) OR AB=(glycosylated)) AND (AB=(rheumatoid arthritis) OR AB=(rheumatoid) OR AB=(arthritis)))。中文检索主题词包括：1）免疫球蛋白；2）糖基或糖基化；3）类风湿性关节炎等。检索过程为：1）使用所有主题词和关键词进行计算机检索；2）根据标题或摘要筛选符合纳入标准的文献，并进一步查找全文。3）对所获得的相关研究的参考文献进行人工检索，以填补计算机检索可能漏掉的文献。文献检索流程由两名独立的双盲评审人员进行。

1.3 文献筛选与资料提取

两名研究者独立进行文献筛选、数据提取，并进行交叉核对。如果存在分歧，将通过第三名研究者通过讨论来解决。首先，研究者会对检索到的文献进行去重，然后通过阅读标题和摘要来排除不符合纳入标准的文献，最后会仔细阅读全文，以确定最终纳入分析的研究。使用预先设计的数据表来提取相关信息，包括以下内容：①文献的基本信息：第一作者、国家、发表年份等；②研究设计信息，包括研究对象的特征（年龄、样本量）、研究类型等；③暴露因素、结局指标；④研究结果和主要结论等。

1.4 纳入文献证据质量评估

根据推荐等级的评估、制定与评价（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE）系统[10]，由两名研究人员对所纳入文献提供的证据进行质量评价，如果遇到分歧，则通第三名研究者进行讨论解决。GRADE 通过确定临床问题（研究人群、干预措施、对照以及研究结果，PICO）和收集相关证据进行证据等级的划分，最终证据质量被评价为为高（0 分，不降级）、中（-1 分，降一级）、低（-2 分，降两级）与极低（-3 分，降三级）[11]。

2 结果

2.1 文献筛选

共检索得到 469 篇相关研究，去重后得到 273 篇，经逐层筛选，最终纳入 45 篇研究，文献筛选流程及结果图详见图 1。

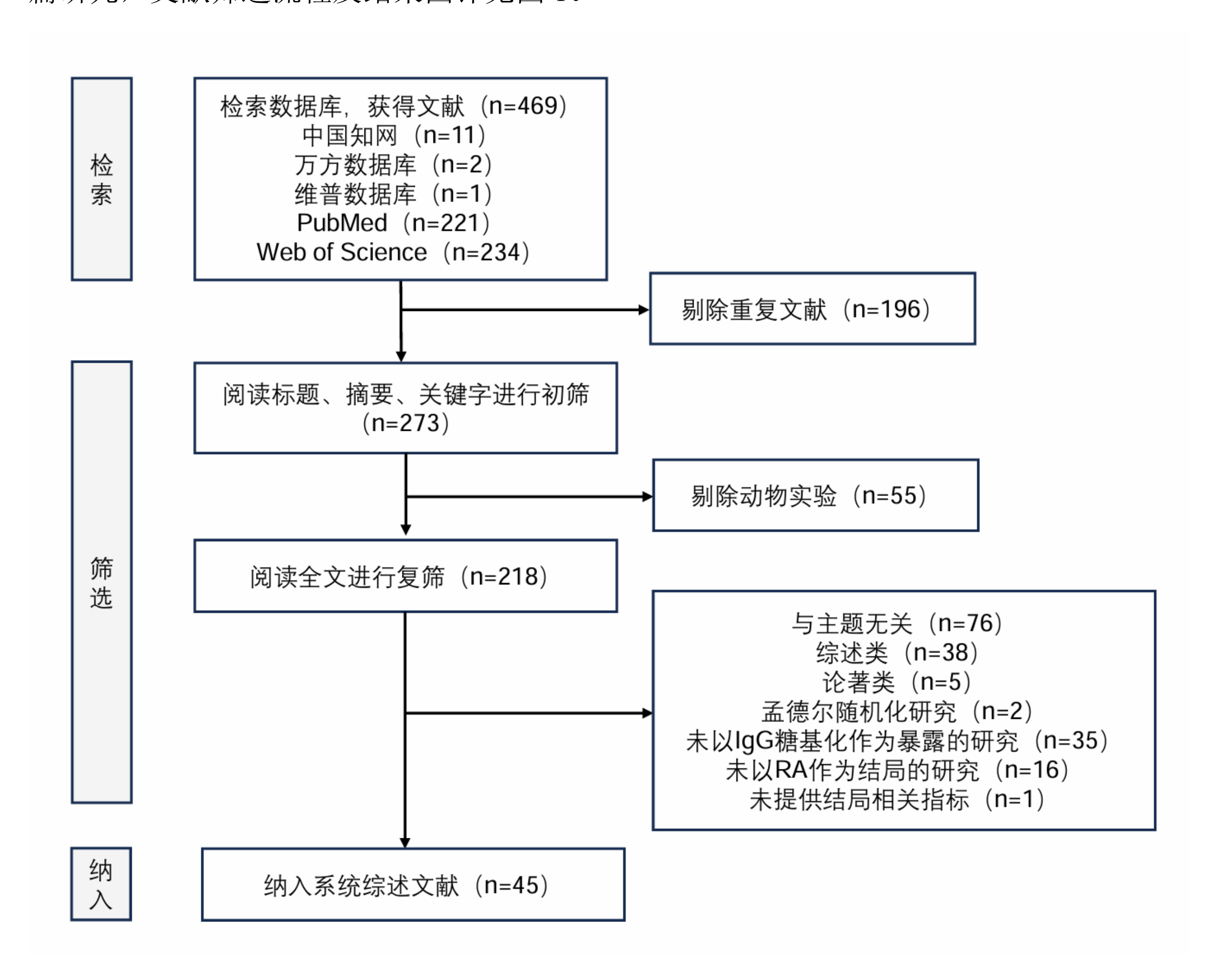


图 1 文献检索流程图

Figure 1 Flow Diagram of Study Selection

2.2 纳入文献基本特征

纳入的 45 篇文献发表时间为 1985 年至 2024 年，其中，2000 年以前有 12 篇文献，2000 年以后有 33 篇文献；中文文献 1 篇，英文文献 44 篇。纳入系统综述的样本总量为 8,639，其中，一篇样本量大于 1000[12]。在所纳入文献当中，对于研究类型，有 7 篇横断面研究，18 篇病例对照研究，11 篇病例-队列研究，10 篇队列研究和前瞻性研究。研究暴露因素均为 IgG 糖基化水平，结局指标包括 RA 临床前期（3 篇），RA 确诊后（22 篇），早期 RA（3 篇），RA 活动度水平（21 篇），缓解期 RA（2 篇）和妊娠期 RA（6 篇）。大部分研究发现了 IgG 糖基化直接指标及其衍生指标（半乳糖基化、唾液酸化修饰水平等）能够参与 RA 的发生、发展过程；其中，7 篇研究发现 IgG 糖基化具有作为 RA 的生物候选标志物的潜力。本系统综述纳入文献具体基本特征详见表 1。

2.3 纳入文献证据质量评估结果

在本系统综述中，GRADE 评价显示大部分研究（88.9%）提供证据的质量等级为中或低，主要原因为：未见报道大样本、多中心、随机对照的临床试验；各类评估指标之间存在一定的异质性；RA 为罕见病，研究样本量较小，尚未大大规模的研究尚未广泛展开，这也限制了研究结果的外推性。由于上述原因，纳入本系统综述的研究在证据质量评价体系中被多次降级，导致整体证据的水平相对较低。这表明在将这些研究的结果用于制定临床建议或决策时，需要谨慎考虑证据的质量和可信度，并结合其他相关信息和临床经验做出综合判断。具体结果见表 1。

3 讨论

3.1 IgG 糖基化水平与 RA 的关联

在中国汉族人群中，与健康人群相比，RA 患者中具有高水平的 GP1-2 与 GP24，低水平的 GP22[13]。也有研究发现，芬兰人群中的 RA 患者存在高水平的 GP3-4 和 GP6，低水平的 GP8-9，GP12-14 和 GP23[14]。其中，GP1-4 和 GP6 末端没有半乳糖基化和唾液酸化结构，GP8-9 和 GP12-14 末端含有半乳糖基化结构，提示半乳糖基化水平的降低会增加 RA 患病风险。多项病例对照研究、队列

研究及其它观察性研究发现，IgG 糖基的无半乳糖基化水平的增加与 RA 的发生、活动度、发展有关[15-18]。对于 IgG 半乳糖，其异常水平被证实为 RA 体液免疫反应的失调成分[19,20]；并且，其水平的降低与 RA 活动度、持续时间的增加存在显著关联[14,21-28]。此外，多项研究发现 IgG 半乳糖基化水平差异（RA 患者和健康人群之间）发生在 RA 临床前期 [14,18,19,29]；目前，已有研究分别于 RA 发病前 3 个月[29]、2 年[18]、3.5 年[19]观察到了 IgG 半乳糖基化水平的显著差异。与 IgG 半乳糖类似，唾液酸化水平的减少与 RA 活动度水平的增加也存在显著关联[21,23,26,28,30]。证据表明，半乳糖基化和唾液酸化水平的降低会上调补体激活作用（CDC），促进炎症反应，进而参与 RA 的疾病进程[31,32]。有病例对照研究及队列研究发现，RA 患者的 IgG 岩藻糖水平显著高于对照组[28,30,33]。一项多中心病例对照研究发现，血液阳性 RA 患者中的二等分乙酰葡萄胺基化水平（FA2BG2，FABG2S1）显著高于血清阴性 RA 患者，其可归因于血清阳性疾病中所存在的特定免疫球蛋白分子[34]。但是，也有证据显示，IgG 核心岩藻糖和二等分乙酰葡萄胺基化水平均在 RA 患者与健康人群之间没有显著性差异[26,29]。因此，IgG 核心岩藻糖、二等分乙酰葡萄胺基化水平与 RA 发生发展的关联情况尚无定论。

3.2 IgG 糖基化水平与妊娠期 RA 的关联

为了实现对胎儿的耐受性和对病原体的防御功能，母体的免疫系统在妊娠期间发生的变化能够自然改善自身的免疫性疾病，如 RA；在母体分娩之后，妊娠相关免疫调节机制的消失通常会导致 RA 的恶化[35,36]。已有证据表明，妊娠期间雌激素水平的升高能够调节 IgG 半乳糖基化水平[37]。队列研究结果显示，研究对象的 IgG1 和 IgG2 半乳糖基化和唾液酸化水平在妊娠期间升高，并在妊娠晚期达到最高值，在产后直接下降；妊娠期间 RA 改善患者的半乳糖基化水平的增加显著高于 RA 未改善者；在妊娠和产后期间，RA 患者的半乳糖基化水平和唾液酸化水平均显著低于健康人群；但是，二等分乙酰葡萄胺基化水平在 RA 患者的妊娠和产后期间未发生显著改变；提示半乳糖基化水平的变化与妊娠引起的 RA 患者的改善存在关联，糖基化的变化在妊娠所导致的 RA 改善中发挥重要作用[16,38-40]。2013 年，妊娠前瞻性队列研究（Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis study，PARA study）结果显示，在 ACPA 阳性 RA 患者中，妊娠诱导的 ACPA-IgG 半乳糖基化变化（独立于总 IgG）与 RA 的活动度水平存

在显著关联，这提示 ACPA 阳性患者中妊娠诱导的 ACPA-IgG 半乳糖基化的 RA 病原学相关性高于总 IgG 水平[38]。

3.3 IgG 糖基化可作为 RA 的潜在生物标志物

类风湿因子（rheumatoid factors，RF）和炎症细胞因子水平升高与 RA 之间存在关联，可作为 RA 诊断识别的标志物[41,42]。研究发现，在 RA 患者中，IgG-RF 的半乳糖基化和唾液酸化水平显著降低[21]；并且，IgG 糖基化和 RF 水平之间存在正相关关系[28]。抗瓜氨酸蛋白抗体（anti-citrullinated protein antibodies，ACPA）是一类以瓜氨酸类蛋白为靶抗原的自身抗体，已被证实为 RA 的早期诊断标志物[43]；ACPA 阳性 RA 比 ACPA 阴性 RA 更具有进展性和破坏性，并且，APCA 阳性 RA 患者实现 RA 药物性缓解的几率更低[44]。研究结果显示，ACPA-IgG1 的无半乳糖基化水平、唾液酸化水平在 RA 患者与对照之间具有显著性差异[45,46]。糖基组学分析显示，ACPA-IgG 在其抗原结合片段中大量糖基化后表达出复合型可变结构域聚糖（variable domain glycosylation，VDG）[47]。研究发现，ACPA-IgG VDG 在 RA 发生时显著增加，在 RA 无药物缓解状态时降低，提示其在 RA 的发生与缓解期发挥重要作用[12,48]。由此可见，IgG 糖基化结合 RF、ACPA 等 RA 标志物在参与 RA 的发生、发展方面具有重要意义。

目前，RA 的诊断主要通过 ACPA 和 RF 的血清学检测；但是，上述生物标志物仅能够在 70%的 RA 患者体内被检测为阳性[17]。已有研究证实，IgG-N 聚糖与 RF 或 ACPA 结合后的指标对于 RA 诊断或发展均具有较高的预测值（IgG-ACPA：80%；IgG-RF：94%）[17,49]；并且，IgG 糖基化生物标志物在识别 RF 阳性与阴性 RA 患者、ACPA 阳性与阴性 RA 患者时也表现出了良好的诊断效能[48,50]。此外，还有研究发现，将无半乳糖基化水平与 RF 结合后对于 RA 的区分度（Discrimination）可提升至 91%（灵敏度，90%；特异度，95%；阳性预测值，94%）[18]。本研究组前期于中国人群中发现，GP1（AUC=0.88）、IgG 半乳糖基化（AUC＞0.90）、二等分乙酰葡萄胺基化（AUC＝0.81）在识别 RA 时均具有较好的预测能力[13,51]。因此，IgG 糖基化具有较大潜力成为识别 RA 的生物标志物。

3.4 IgG 糖基化可作为评价 RA 治疗效果的潜在生物标志物

早在 1996 年，研究发现无半乳糖 IgG 糖基化水平降低与研究对象空腹期（7-10 天）后 RA 状况的改善存在显著关联，提示 IgG 无半乳糖基化可能在禁食期

间 RA 临床症状的改善中发挥作用[52]。一项临床试验表明，相对于对照组，药物治疗（英夫利西单抗，infliximab）能够降低活动性 RA 患者的 IgG 无半乳糖基化水平，进而改善 RA 的临床症状[53]。相反，在基于托珠单抗（tocilizumab）治疗后的 RA 患者中发现 IgG 半乳糖基化水平显著增加[54]。同样地，在时间为 12 个月，接受甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）治疗的 RA 活动期患者中也观察到了 IgG 半乳糖基化水平的增加[55]；此外，还有研究结果显示 IgG1 的主要无乳糖基化（FA2）、主要单半乳糖基化（FA2G1）和双半乳糖基化 Fc 聚糖（FA2G2）之间的比率（FA2/[FA2G1 + FA2G2]）在 RA 患者的 MTX 应答者和无应答者之间具有显著关联，提示其具有作为 RA 患者 MTX 临床反应生物标志物的潜力（灵敏度，73%；特异度，79%）[56]。也有研究在经糖皮质激素治疗后的 RA 患者中观察到了唾液酸残基与酰葡萄糖胺基化比值（SNA/GalNAc-L）水平的增加[57]。但是，针对经治疗后获得 RA 缓解的患者，其预后情况及 IgG 糖基化水平的变化尚未见详细报道。证据表明，可以通过基于改变糖基化的疗法影响自身 FcγRIIIa 或 CDC 等活性，进而干预炎症过程，影响 RA 的发生、发展[31]。由此得出，IgG 糖基化水平具有评估特定药物对于 RA 治疗效果的潜力，为其作为 RA 治疗效果的生物标志物提供科学依据。

3.5 小结

综上所述，本文概述了目前针对 IgG 糖基化修饰与 RA 的关联研究情况，发现 IgG 糖基化修饰相关研究表明 IgG 糖基化直接指标及其衍生结构与 RA 存在关联，在 RA 的发生、发展过程中发挥重要作用；同时，IgG 糖基化在识别 RA 和评价 RA 治疗效果时也表现出较好的预测能力；本系统综述结果为进一步研究 IgG 糖基化修饰对于 RA 的作用提供科学依据。但是，纳入文献证据评价水平大部分为中低质量证据；并且，目前尚未开展针对 IgG 糖基化修饰与 RA 的随机对照实验，要得到更为准确的结论还需要未来开展更多高质量、大样本的随机对照实验进行验证。

作者贡献：王友信提出了研究选题方向，负责文章的构思与设计；李灿灿、孟晓妮以及王皓天负责文献筛选、数据提取和相关证据质量评价；李灿灿撰写了文章的初稿；孟晓妮进行了撰写指导和语言润色；王友信负责论文的审校工作；

所有作者都对稿件进行了严格的审阅与修改。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* **388**, 2023-2038, doi:10.1016/s0140-6736(16)30173-8 (2016).

[2] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春 & 中国循证医学杂志, 谢. J. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价. **13**, 8 (2013).

[3] Finckh, A. *et al.* Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology* **18**, 591-602, doi:10.1038/s41584-022-00827-y (2022).

[4] Figus, F. A., Piga, M., Azzolin, I., McConnell, R. & Iagnocco, A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity reviews* **20**, 102776, doi:10.1016/j.autrev.2021.102776 (2021).

[5] Schwab, I. & Nimmerjahn, F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature reviews. Immunology* **13**, 176-189, doi:10.1038/nri3401 (2013).

[6] Scott, D. W., Vallejo, M. O. & Patel, R. P. Heterogenic endothelial responses to inflammation: role for differential N-glycosylation and vascular bed of origin. *Journal of the American Heart Association* **2**, e000263, doi:10.1161/jaha.113.000263 (2013).

[7] Kaneko, Y., Nimmerjahn, F. & Ravetch, J. V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science (New York, N.Y.)* **313**, 670-673, doi:10.1126/science.1129594 (2006).

[8] Gyebrovszki, B. *et al.* The Role of IgG Fc Region N-Glycosylation in the Pathomechanism of Rheumatoid Arthritis. *International journal of molecular sciences* **23**, doi:10.3390/ijms23105828 (2022).

[9] Parekh, R. B. *et al.* Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature* **316**, 452-457, doi:10.1038/316452a0 (1985).

[10] Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* **336**, 924-926, doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD (2008).

[11] Lewin, S. *et al.* Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implementation science : IS* **13**, 2, doi:10.1186/s13012-017-0688-3 (2018).

[12] Kissel, T. *et al.* IgG Anti-Citrullinated Protein Antibody Variable Domain Glycosylation Increases Before the Onset of Rheumatoid Arthritis and Stabilizes Thereafter: A Cross-Sectional Study Encompassing ~1,500 Samples. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* **74**, 1147-1158, doi:10.1002/art.42098 (2022).

[13] Sebastian, A. *et al.* Glycan Biomarkers for Rheumatoid Arthritis and Its Remission Status in Han Chinese Patients. *Omics : a journal of integrative biology* **20**, 343-351, doi:10.1089/omi.2016.0050 (2016).

[14] Gudelj, I. *et al.* Low galactosylation of IgG associates with higher risk for future diagnosis of rheumatoid arthritis during 10 years of follow-up. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* **1864**, 2034-2039, doi:10.1016/j.bbadis.2018.03.018 (2018).

[15] Bond, A. *et al.* A detailed lectin analysis of IgG glycosylation, demonstrating disease specific changes in terminal galactose and N-acetylglucosamine. *Journal of autoimmunity* **10**, 77-85, doi:10.1006/jaut.1996.0104 (1997).

[16] van de Geijn, F. E. *et al.* Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis research & therapy* **11**, R193, doi:10.1186/ar2892 (2009).

[17] Albrecht, S., Unwin, L., Muniyappa, M. & Rudd, P. M. Glycosylation as a marker for inflammatory arthritis. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* **14**, 17-28, doi:10.3233/cbm-130373 (2014).

[18] Young, A. *et al.* Agalactosyl IgG: an aid to differential diagnosis in early synovitis. *Arthritis and rheumatism* **34**, 1425-1429, doi:10.1002/art.1780341113 (1991).

[19] Ercan, A. *et al.* Aberrant IgG galactosylation precedes disease onset, correlates with disease activity, and is prevalent in autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* **62**, 2239-2248, doi:10.1002/art.27533 (2010).

[20] Ercan, A. *et al.* Hypogalactosylation of serum N-glycans fails to predict clinical response to methotrexate and TNF inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* **14**, R43, doi:10.1186/ar3756 (2012).

[21] Matsumoto, A., Shikata, K., Takeuchi, F., Kojima, N. & Mizuochi, T. Autoantibody activity of IgG rheumatoid factor increases with decreasing levels of galactosylation and sialylation. *Journal of biochemistry* **128**, 621-628, doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022794 (2000).

[22] Schwedler, C. *et al.* Hypogalactosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DRB1 shared epitope, anticitrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and correlation with inflammatory activity. *Arthritis research & therapy* **20**, 44, doi:10.1186/s13075-018-1540-0 (2018).

[23] Chou, C. T. Binding of rheumatoid and lupus synovial fluids and sera-derived human IgG rheumatoid factor to degalactosylated IgG. *Archives of medical research* **33**, 541-544, doi:10.1016/s0188-4409(02)00406-x (2002).

[24] Gindzienska-Sieskiewicz, E., Klimiuk, P. A., Kisiel, D. G., Gindzienski, A. & Sierakowski, S. The changes in monosaccharide composition of immunoglobulin G in the course of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* **26**, 685-690, doi:10.1007/s10067-006-0370-7 (2007).

[25] Kötz, K., Hänsler, M., Sauer, H., Kaltenhäuser, S. & Häntzschel, H. Immunoglobulin G galactosylation deficiency determined by isoelectric focusing and lectin affinoblotting in differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Electrophoresis* **17**, 533-534, doi:10.1002/elps.1150170321 (1996).

[26] Yau, L. F. *et al.* An integrated approach for comprehensive profiling and quantitation of IgG-Fc glycopeptides with application to rheumatoid arthritis. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* **1122-1123**, 64-72, doi:10.1016/j.jchromb.2019.05.027 (2019).

[27] Wuhrer, M. *et al.* Glycosylation profiling of immunoglobulin G (IgG) subclasses from human serum. *Proteomics* **7**, 4070-4081, doi:10.1002/pmic.200700289 (2007).

[28] Su, Z., Xie, Q., Wang, Y. & Li, Y. Abberant Immunoglobulin G Glycosylation in Rheumatoid Arthritis by LTQ-ESI-MS. *International journal of molecular sciences* **21**, doi:10.3390/ijms21062045 (2020).

[29] Rombouts, Y. *et al.* Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Annals of the*

rheumatic diseases **74**, 234-241, doi:10.1136/annrheumdis-2013-203565 (2015).

[30] Mayboroda, O. A., Lageveen-Kammeijer, G. S. M., Wuhrer, M. & Dolhain, R. An Integrated Glycosylation Signature of Rheumatoid Arthritis. *Biomolecules* **13**, doi:10.3390/biom13071106 (2023).

[31] Karsten, C. M. *et al.* Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIB and dectin-1. *Nature medicine* **18**, 1401-1406, doi:10.1038/nm.2862 (2012).

[32] Gornik, O., Pavić, T. & Lauc, G. Alternative glycosylation modulates function of IgG and other proteins - implications on evolution and disease. *Biochimica et biophysica acta* **1820**, 1318-1326, doi:10.1016/j.bbagen.2011.12.004 (2012).

[33] Gornik, I., Maravić, G., Dumić, J., Flögel, M. & Lauc, G. Fucosylation of IgG heavy chains is increased in rheumatoid arthritis. *Clinical biochemistry* **32**, 605-608, doi:10.1016/s0009-9120(99)00060-0 (1999).

[34] Magorivska, I. *et al.* Glycosylation of random IgG distinguishes seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* **51**, 111-117, doi:10.1080/08916934.2018.1468886 (2018).

[35] Littlejohn, E. A. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* **64**, 52-58, doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.09.005 (2020).

[36] Østensen, M., Villiger, P. M. & Förger, F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity reviews* **11**, A437-446, doi:10.1016/j.autrev.2011.11.013 (2012).

[37] Ercan, A. *et al.* Estrogens regulate glycosylation of IgG in women and men. *JCI insight* **2**, e89703, doi:10.1172/jci.insight.89703 (2017).

[38] Bondt, A. *et al.* ACPA IgG galactosylation associates with disease activity in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **77**, 1130-1136, doi:10.1136/annrheumdis-2018-212946 (2018).

[39] Bondt, A. *et al.* Association between galactosylation of immunoglobulin G and improvement of rheumatoid arthritis during pregnancy is independent of sialylation. *Journal of proteome research* **12**, 4522-4531, doi:10.1021/pr400589m (2013).

[40] Reiding, K. R. *et al.* Serum Protein N-Glycosylation Changes with Rheumatoid Arthritis Disease Activity during and after Pregnancy. *Frontiers in medicine* **4**, 241, doi:10.3389/fmed.2017.00241 (2017).

[41] Dörner, T., Egerer, K., Feist, E. & Burmester, G. R. Rheumatoid factor revisited. *Current opinion in rheumatology* **16**, 246-253, doi:10.1097/00002281-200405000-00013 (2004).

[42] Sokolova, M. V., Schett, G. & Steffen, U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clinical reviews in allergy & immunology* **63**, 138-151, doi:10.1007/s12016-021-08890-1 (2022).

[43] Ursum, J., Bos, W. H., van de Stadt, R. J., Dijkmans, B. A. & van Schaardenburg, D. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis research & therapy* **11**, R75, doi:10.1186/ar2704 (2009).

[44] Rantapää-Dahlqvist, S. *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* **48**, 2741-2749, doi:10.1002/art.11223 (2003).

[45] Scherer, H. U. *et al.* Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis and rheumatism* **62**, 1620-1629, doi:10.1002/art.27414 (2010).
[46] Ohmi, Y. *et al.* Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nature communications* **7**, 11205, doi:10.1038/ncomms11205 (2016).
[47] Hafkenscheid, L. *et al.* Structural Analysis of Variable Domain Glycosylation of Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis Reveals the Presence of Highly Sialylated Glycans. *Molecular & cellular proteomics : MCP* **16**, 278-287, doi:10.1074/mcp.M116.062919 (2017).
[48] Kissel, T. *et al.* On the presence of HLA-SE alleles and ACPA-IgG variable domain glycosylation in the phase preceding the development of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **78**, 1616-1620, doi:10.1136/annrheumdis-2019-215698 (2019).
[49] Hafkenscheid, L. *et al.* N-Linked Glycans in the Variable Domain of IgG Anti-Citrullinated Protein Antibodies Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* **71**, 1626-1633, doi:10.1002/art.40920 (2019).
[50] Wang, J. R. *et al.* A method to identify trace sulfated IgG N-glycans as biomarkers for rheumatoid arthritis. *Nature communications* **8**, 631, doi:10.1038/s41467-017-00662-w (2017).
[51] Sun, D. *et al.* Distribution of abnormal IgG glycosylation patterns from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients by MALDI-TOF-MS(n). *The Analyst* **144**, 2042-2051, doi:10.1039/c8an02014k (2019).
[52] Kjeldsen-Kragh, J., Sumar, N., Bodman-Smith, K. & Brostoff, J. Changes in glycosylation of IgG during fasting in patients with rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology* **35**, 117-119, doi:10.1093/rheumatology/35.2.117 (1996).
[53] Croce, A. *et al.* Effect of infliximab on the glycosylation of IgG of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical laboratory analysis* **21**, 303-314, doi:10.1002/jcla.20191 (2007).
[54] Mesko, B. *et al.* Peripheral blood gene expression and IgG glycosylation profiles as markers of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* **39**, 916-928, doi:10.3899/jrheum.110961 (2012).
[55] Gińdzieńska-Sieśkiewicz, E. *et al.* Changes of glycosylation of IgG in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Advances in medical sciences* **61**, 193-197, doi:10.1016/j.advms.2015.12.009 (2016).
[56] Lundström, S. L. *et al.* IgG Fc galactosylation predicts response to methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* **19**, 182, doi:10.1186/s13075-017-1389-7 (2017).
[57] Stümer, J. *et al.* Altered glycan accessibility on native immunoglobulin G complexes in early rheumatoid arthritis and its changes during therapy. *Clinical and experimental immunology* **189**, 372-382, doi:10.1111/cei.12987 (2017).